

ĐẠI HỌC THÁI NGUYÊN
TRƯỜNG ĐẠI HỌC KHOA HỌC

ĐÀO PHƯƠNG LAN

PHÂN TÍCH CẤU TRÚC, HÀM LƯỢNG
CỦA MỘT SỐ DẪN XUẤT ARTEMISININ BẰNG CÁC
PHƯƠNG PHÁP HÓA LÝ HIỆN ĐẠI

LUẬN VĂN THẠC SĨ HÓA HỌC

THÁI NGUYÊN - 2016

ĐẠI HỌC THÁI NGUYÊN
TRƯỜNG ĐẠI HỌC KHOA HỌC

ĐÀO PHƯƠNG LAN

**PHÂN TÍCH CẤU TRÚC, HÀM LƯỢNG
CỦA MỘT SỐ DẪN XUẤT ARTEMISININ BẰNG CÁC
PHƯƠNG PHÁP HÓA LÝ HIỆN ĐẠI**

Chuyên ngành: Hóa phân tích

Mã số: 60 44 01 18

LUẬN VĂN THẠC SĨ HÓA HỌC

Người hướng dẫn khoa học: TS. PHẠM THẾ CHÍNH

THÁI NGUYÊN - 2016

LỜI CẢM ƠN

Với lòng biết ơn sâu sắc, em xin chân thành cảm ơn:

Lời đầu tiên, em xin chân thành cảm ơn TS. Phạm Thế Chính người thầy đã giao đề tài, tận tình chỉ bảo và truyền đam mê nghiên cứu cho em trong suốt quá trình hoàn thành luận văn, người thầy đã tận tình hướng dẫn để em hoàn thành luận văn này.

Em xin chân thành cảm ơn Ban lãnh đạo khoa Hóa học trường Đại học Khoa học - ĐHTN, tập thể các thầy cô, anh chị và các bạn tại khoa Hóa học trường Đại học Khoa học - ĐHTN đã tạo điều kiện giúp đỡ em trong suốt quá trình hoàn thành luận văn.

Em xin chân thành cảm ơn TS. Đặng Thị Tuyết Anh, TS. Phạm Thị Thắm, cô Nguyễn Thị Hạnh, KS. Nguyễn Hoàng Phương và các bạn NCS, HVCH phòng Hóa dược Viện Hóa học đã giúp đỡ em rất nhiều về thực nghiệm trong suốt thời gian làm luận văn.

Em xin chân thành cảm ơn Ban Giám hiệu cùng toàn thể cán bộ giáo viên Trường THPT Hòn Gai – Hạ Long - Quảng Ninh đã tạo điều kiện thuận lợi về thời gian và công việc để em hoàn thành luận văn.

Em xin gửi lời cảm ơn đến tất cả các thầy cô đã dạy dỗ em nên người!

Cuối cùng, em xin gửi lời cảm ơn sâu sắc đến gia đình, bạn bè đã giúp đỡ em hoàn thành luận văn.

Tác giả luận văn

Đào Phương Lan

a

MỤC LỤC

LỜI CẢM ƠN	a
MỤC LỤC	b
DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT	e
DANH MỤC BẢNG BIỂU	f
DANH MỤC CÁC HÌNH.....	g
DANH MỤC CÁC SƠ ĐỒ	h
MỞ ĐẦU	1
Chương 1. TỔNG QUAN	3
1.1. Tổng quan về các phương pháp xác định cấu trúc.....	3
1.1.1. Phương pháp phổ hồng ngoại (IR).....	3
1.1.2. Phương pháp phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR)	4
1.1.3. Phương pháp phổ khối lượng (MS)	6
1.2. Tách và phân tích các đồng phân đối quang	8
1.2.1. Phương pháp tách các đồng phân đối quang bằng enzym	8
1.2.2. Tách và phân tích đồng phân đối quang bằng các phương pháp hóa lý hiện đại	8
1.2.3. Phân tích các đối quang nhờ phương pháp NMR.....	9
1.2.4. Phương pháp sử dụng tác nhân chuyển dịch (Shift reagent) Mosher	9
1.3. Phân tách và xác định cấu trúc của artemisinin	11
1.4. Tổng hợp các dẫn xuất của artemisinin.....	13
1.5. Mục tiêu của luận văn	16
Chương 2. THỰC NGHIỆM	17
2.1. Phương pháp nghiên cứu, nguyên liệu và thiết bị.....	17

b

2.1.1. Phương pháp nghiên cứu	17
2.1.2. Hóa chất và dung môi	17
2.1.3. Định tính phản ứng và kiểm tra độ tinh khiết của các hợp chất bằng sắc kí lớp mỏng	17
2.1.4. Xác nhận cấu trúc	17
2.2. Tổng hợp và phân tích cấu trúc của hydroxyl artemisinin (DHA) ..	18
2.2.1. Tổng hợp DHA	18
2.2.2. Phân tích cấu trúc của DHA bằng NMR	19
2.2.3. Phân tích tỷ lệ đồng phân α -DHA và β -DHA bằng $^1\text{H-NMR}$..	19
2.3. Tổng hợp và phân tích cấu trúc chất NTD.01	20
2.3.1. Tổng hợp chất NTD.01	20
2.3.2. Phân tích cấu trúc của (NTD.01) bằng NMR	20
2.4. Tổng hợp và phân tích cấu trúc chất NTD.031	21
2.4.1. Tổng hợp chất NTD.031	21
2.4.2. Phân tích cấu trúc của (NTD.031) bằng NMR	22
2.4.3. Phân tích tỷ lệ hai đồng phân oxiran bằng $^1\text{H-NMR}$	23
2.5. Tổng hợp và phân tích cấu trúc chất NTD.039	23
2.5.1. Tổng hợp chất NTD.039	23
2.5.2. Phân tích cấu trúc của (NTD.039) bằng NMR	24
2.5.3. Phân tích tỷ lệ hai đồng phân R,S NTD.039 bằng $^1\text{H-NMR}$..	24
Chương 3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN	26
3.1. Mục tiêu của đề tài	26
3.2. Phân tích cấu trúc của DHA	27
3.2.1. Tổng hợp mẫu DHA	27
3.2.2. Phân tích cấu trúc của DHA bằng phương pháp NMR	28
3.2.3. Phân tích tỷ lệ hai đồng phân α và β -DHA	31

3.3. Phân tích cấu trúc của hợp chất NTD.01	33
3.3.1. Tổng hợp NTD.01	33
3.3.2. Phân tích cấu trúc của NTD.01 bằng NMR	33
3.4. Phân tích cấu trúc của hợp chất NTD.031	35
3.4.1. Tổng hợp chất NTD.031	36
3.4.2. Phân tích cấu trúc của NTD.031	36
3.4.3. Phân tích tỷ lệ hai đồng phân oxiran bằng $^1\text{H-NMR}$	38
3.5. Phân tích cấu trúc của hợp chất NTD.039	39
3.5.1. Tổng hợp NTD.039	39
3.5.2. Phân tích cấu trúc của (NTD.039) bằng NMR.....	40
3.5.3. Phân tích tỷ lệ hai đồng phân R,S NTD. 039 bằng $^1\text{H-NMR}$	41
KẾT LUẬN	42
TÀI LIỆU THAM KHẢO	43

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

MS	Phương pháp phổ khối lượng
EI	Phương pháp bắn phá bằng dòng electron
CI	Phương pháp ion hóa hóa học
FAB	Phương pháp bắn phá nguyên tử nhanh
GC	Phương pháp sắc ký khí
HPLC	Phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao
DHA	Dihydroartemisinin
SKLM	Sắc kí lớp mỏng
TMS	Chất chuẩn tetramethyl silan
NTD.01	Ete allyl của artemisinin
NTD.031	Dẫn xuất epoxit
NTD.039	Dẫn xuất mở vòng epoxit
<i>m</i> CPBA	meta-Chloroperoxybenzoic acid

DANH MỤC BẢNG BIỂU

Bảng 3.1. Dữ liệu NMR của DHA.....	30
------------------------------------	----

DANH MỤC CÁC HÌNH

Hình 1.1.	Phổ hồng ngoại của benzyl ancol.....	3
Hình 1.2.	Phổ cộng hưởng từ hạt nhân của benzyl axetat.....	5
Hình 1.3.	Phổ khối lượng của benzamit ($C_6H_5CONH_2$)	7
Hình 1.4.	Phổ 1H -NMR của hỗn hợp (R,S)-1-phenylbutan-1-ol	10
Hình 1.5.	Phổ 1H -NMR của (R)-1-phenylbutan-1-ol và.....	11
Hình 3.1.	Phổ NMR của DHA	28
Hình 3.2.	Phổ 1H -NMR so sánh của DHA (P) với artemisinin (A)....	29
Hình 3.3.	Cấu trúc của hai đồng phân α và β -DHA	30
Hình 3.4.	Phổ 1H -NMR của hai đồng phân α và β -DHA.....	32
Hình 3.5.	Phổ 1H -NMR của chất NTD.01.....	34
Hình 3.6.	Phổ ^{13}C -NMR của chất NTD.01	35
Hình 3.7.	Phổ 1H -NMR của hợp chất NTD.031	37
Hình 3.8.	Phổ ^{13}C -NMR của hợp chất NTD.031	38
Hình 3.9.	Phổ 1H -NMR của hợp chất NTD.039	41

DANH MỤC CÁC SƠ ĐỒ

Sơ đồ 1.1.	Chuyển hóa artemisinin thành metyl ete và etyl ete.....	13
Sơ đồ 1.2.	Tổng hợp dẫn xuất artesunat.....	14
Sơ đồ 1.3.	Tổng hợp dẫn xuất muối natri của axit artelinic.....	15
Sơ đồ 1.4.	Chuyển hóa dẫn xuất dihydroartemisinin thành hemiacetal	16
Sơ đồ 3.1.	Mục tiêu nghiên cứu của luận văn.....	26
Sơ đồ 3.2.	Tổng hợp mẫu DHA	27
Sơ đồ 3.3.	Tổng hợp NTD.01 từ DHA	33
Sơ đồ 3.4.	Tổng hợp chất NTD.031	36
Sơ đồ 3.5.	Tổng hợp NTD.039.....	40